



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Químico Farmacéutica Biológica

TÍTULO

Identificación y estudio de reacciones adversas de la
Citarabina en pacientes con diagnóstico de cáncer
hematológico.

PROYECTO GENÉRICO

Aspectos Sociosanitarios, políticos y legales de la práctica
profesional del QFB

ETAPA

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de los
medicamentos

Jiménez Reyes Karen, *matrícula*: 2153061068

Lugar de realización: Instituto Nacional de Cancerología,
Lab N-109 de la UIDIS

ASESORES

Interno: M. en C. López Naranjo Francisco

Externo: Dra. López Gamboa Mireya

Fecha de inicio 5/Febrero/2019, fecha de término 5/Agosto/2019

Febrero 2020, CDMX

Dedicatoria

A mi familia

Por ser el motor de mis sueños

, mi apoyo constante

y la fuerza para continuar.

Índice

Contenido	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1-2
2. ANTECEDENTES.....	3-25
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. OBJETIVOS.....	27
5. METODOLÓGIA.....	28
6. CALENDARIO DE ACTIVIDADES.....	28
7. RESULTADOS.....	29-33
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	34-35
9. CONCLUSIONES.....	36
10. BIBLIOGRAFÍA.....	37-38

1. Introducción

Uno de los ejes de la calidad de la asistencia sanitaria debería ser asegurar que los diagnósticos, tratamientos prescritos y los cuidados recibidos por los pacientes no les supongan daños, lesiones o complicaciones adicionales a la enfermedad que padezcan, más allá de los necesarios y justificados para el adecuado manejo diagnóstico, terapéutico o paliativo del proceso de enfermedad (Óscar Esteban Jiménez, 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en países desarrollados aproximadamente un paciente de cada 10 sufre algún daño mientras recibe atención hospitalaria; este daño puede ser causado por un amplio rango de errores o eventos adversos. Además, se estima que en algunos países las sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM's) representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad. Es por ello por lo que resulta importante considerar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en el sector hospitalario (Rubio, 2015).

En este contexto, las RAM's se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que podrían denominarse de pandemia obligándonos a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos tras su comercialización a través de la Farmacovigilancia.¹ La farmacovigilancia (FV) es la ciencia que engloba una serie de actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos (Rubio, 2015).

La farmacovigilancia (FV) es un área dedicada a distintos sectores de salud y de la industria, dentro de ellos se incluye el área médica dedicada a la detección y tratamiento contra el cáncer. El cáncer según la OMS es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en el 2012 se le atribuyeron 8.2 millones de muertes. Los cánceres que causan un mayor número anual de muertes son los de pulmón, hígado, estómago, colon y mama (Organización Mundial de la Salud, 2018). El tratamiento con fármacos constituye uno de los pilares básicos de las prácticas profesionales de la Oncología Médica y es tema de seguridad (Real Academia Nacional de Farmacia, 2008). La seguridad en el uso de estos fármacos tiene como propósitos mejorar la calidad de la atención y la seguridad en el paciente oncológico (Secretaría de Salud, 2012).

Generalmente los fármacos antineoplásicos son causantes de efectos adversos con resultados graves (23% de incapacidades permanentes), siendo la mitad de estos prevenibles. Esta situación representa una oportunidad de mejora en el cuidado que recibe el paciente oncológico y explica el objetivo común, de distintos organismos públicos y de diversas sociedades internacionales, para incrementar la seguridad en la utilización de los esquemas antineoplásicos y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente oncológico (Christopher E. Desch, 2005).

La farmacovigilancia se inicia desde 1989 en México, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente

la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). A partir de 1995, se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en México. Desde entonces se ha ido incrementando el número de notificaciones que se reportan; estas se ingresan a la base de datos para su posterior evaluación. Desde el año 2001, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios dirigió la creación del CNFV, quien es el organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de este tipo en el país; además participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Allí se reportan las notificaciones vía telefónica y mediante correo, dirigidas a la Dirección General de Epidemiología (DGE), de acuerdo con lo establecido en la NOM-220 (Miguel Angel Guardado Ruiz, 2017).

2. Antecedentes

2.1 Cáncer

Es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo a cualquier edad y en cualquier género. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco, síndromes hereditarios, exposición a la luz solar, alcoholismo, radiaciones, obesidad, etc. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana (Jaime G. de la Garza Salazar, 2014).

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales es un proceso que consiste en varias etapas que suelen consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes;
- carcinógenos químicos, como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua de bebida), y
- carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El diagnosticarlo a tiempo es una de las mayores razones por la cual el cáncer puede ser altamente curable y consiste en conocer los signos y síntomas iniciales (como en el caso de los cánceres del cuello uterino, la mama o la boca) para facilitar el diagnóstico y el tratamiento antes de que la enfermedad alcance una fase avanzada. Los programas de diagnóstico temprano son particularmente importantes en entornos con pocos recursos donde la mayoría de las neoplasias se diagnostican en fases muy avanzadas y donde no hay programas de detección (Organización Mundial de la Salud, 2018).

En México el cáncer es la tercera causa de muerte, fallecen por esta enfermedad 14 de cada 100 mexicanos y la expectativa de vida de quienes la padecen es de alrededor de 63 años. El 30 por ciento de los diferentes tipos de cáncer que presentan los mexicanos, se debe al estilo de vida como tabaquismo, alcohol, sedentarismo, consumo de alimentos calóricos, bebidas azucaradas y falta de ejercicio, informó el Director General del Instituto Nacional de Cancerología (García, 2017).

2.2 Cáncer hematológico

Las neoplasias hematológicas son procesos malignos que forman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. Dentro de ellas, clásicamente, se han diferenciado de manera arbitraria las leucemias de los linfomas, señalando a las leucemias como aquellas neoplasias que afectan a la médula ósea con expresión periférica y a los linfomas como aquellas neoplasias que permanecen localizadas en los ganglios linfáticos u otros tejidos linfoides y que carecen, al menos de manera inicial, de comportamiento leucémico ((SEGG), 2006).

2.3 Tipos de neoplasias hematológicas

Los distintos tipos de cáncer en sangre, como la leucemia, el linfoma, el mieloma y los síndromes mielodisplásicos, pueden afectar a las células sanguíneas, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y otras partes del sistema linfático. (Eric J. Feuer, 2014).

2.3.1 Leucemia

La leucemia es un cáncer de la sangre que se caracteriza por el aumento permanente, anormal y desordenado del número de leucocitos, lo que da lugar a una invasión de la médula ósea e impide a su vez el desarrollo normal de las células progenitoras de la sangre, y consecuentemente falta de glóbulos rojos y plaquetas. Esta situación provoca que el cuerpo del afectado quede expuesto a un gran número de enfermedades sin posibilidad de que el organismo pueda luchar contra ellas por la carencia de defensas (Lozano, 2002).

Se pueden distinguir diversos tipos de leucemias, según el tipo de células clonadas anormalmente, como pueden ser:

- Leucemia aguda linfoblástica (LLA): Es principalmente una enfermedad pediátrica, cuya incidencia máxima se halla entre los 3-5 años. Es la enfermedad maligna más frecuente de la infancia, presentándose también durante la adolescencia y, con menos frecuencia, en los adultos.
- Leucemia aguda mieloblástica (LNLA): Aparece en todas las edades y es la leucemia aguda más frecuente entre los adultos; es la forma que se asocia generalmente con la irradiación como agente causal.
- Leucemia mielode crónica (LMC): Es una enfermedad en la que las células de la médula ósea son sustituidas por otras procedentes de una célula madre anormal, la cual por causas que se desconocen, sufre una alteración en sus cromosomas.
- Leucemia linfática crónica a (LLC): Es una neoplasia compuesta por linfocitos B pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Afecta principalmente a personas mayores de 55 años, incrementándose hacia la séptima década de vida.

2.3.2 Linfoma

Son neoplasias del sistema linfoide que asientan preferentemente en los ganglios linfáticos e incluyen Enfermedad de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. Constituyen la cuarta neoplasia más frecuente en ambos sexos y, en general, la mayoría ocurren en pacientes mayores de 60 años. Existen distintas entidades caracterizadas por diferentes patrones de extensión, comportamiento clínico y origen celular (Méndez, 2011). Como ya fue mencionado este tipo de neoplasias consiste preferentemente en:

- Linfoma de Hodgkin (LH): El LH representa el 7% de las neoplasias en la edad pediátrica y el 1% de la mortalidad debida a cáncer infantil, se caracteriza histológicamente por la escasa presencia de células malignas en el tumor (J. Sánchez de Toledo Codina, 2016).
- Linfoma no Hodgkin (LNH): Comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de LNH se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente.¹ Hay más de 30 tipos diferentes de LNH, aproximadamente 90% son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el otro 10% corresponde a linfoma de células T (Antonio de Jesús Guerra-Soto, 2013).

2.3.3 Mieloma

El mieloma, también conocido como mieloma múltiple, es un tipo de cáncer de la médula ósea que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula. Las células plasmáticas forman la parte del sistema inmune. Las células plasmáticas normales producen anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas) que ayudan al organismo a luchar contra las infecciones. En el mieloma, las células anormales del plasma producen solamente un tipo de anticuerpos llamados paraproteínas que impiden la formación de anticuerpos normales, y pueden causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas. La medida de estas paraproteínas proporciona información para el diagnóstico y control del mieloma (Ramón García-Sanza, 2007).

2.3.4 Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales de la célula madre hematopoyética que fueron revisados y reclasificados como malignidades mieloides crónicas por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 y en el 2016. Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de citopenias periféricas, persistentes o progresivas, de etiología no definida, que se acompañan de alteraciones morfológicas en la médula ósea y de alteraciones citogenéticas en un gran porcentaje de los pacientes (50%), (Delgado, 2016).

2.4 Diagnóstico y estadificación

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento depende de la histología y de la extensión de la enfermedad. En la actualidad, para efectuar el diagnóstico se requiere conocer la histología, el grado tumoral, la inmunohistoquímica y el estadio. Esto ha permitido el desarrollo de planes de tratamiento que han mejorado las tasas de supervivencia y en algunos casos la curación (Alemán, 2011).

2.4.1 Diagnóstico: Historia clínica y examen físico

La historia clínica, el examen físico, los signos y síntomas actuales aportan una importantísima información para el diagnóstico y para la planificación de los cuidados y del tratamiento. El proceso diagnóstico se inicia con la determinación de la causa de los síntomas. Para esto se pueden utilizar múltiples procedimientos, adecuados a cada caso en particular; inicialmente se emplean los procedimientos menos invasivos, progresando en la complejidad de estos. Después de establecer la presencia de un tumor, pueden realizarse más estudios para determinar el estadio (Zarate, 2008).

2.4.2 Estudios radiológicos

Se comienza a estudiar al paciente, según cada caso, con una simple placa de tórax, mamografías, radiografía simple de abdomen. En algunos casos se pueden incluir estudios radiográficos contrastados del tracto gastrointestinal. La tomografía axial computada (TAC) combina las imágenes radiológicas con la tecnología de las computadoras y muestra cortes transversales múltiples de las estructuras internas. Estas imágenes se basan en la diferencia de densidad de los tejidos; en ocasiones se utilizan contrastes yodados para obtener imágenes más nítidas y detalladas (Drs. Jorge Llanos C, 2008).

2.4.3 Resonancia magnética nuclear (RMN).

La RMN proporciona imágenes de los tejidos blandos sin interferencia de los huesos. Se coloca al paciente dentro de un potente campo magnético, esto ocasiona el ordenamiento de ciertos átomos dentro de las moléculas celulares, las ondas intermitentes de radio hacen que la energía se absorba y se libere a medida que los núcleos atómicos cambian de orientación; esta energía liberada es detectada por una antena y medida para ser enviada a la computadora, la que finalmente procesa las imágenes. Este procedimiento es excelente para visualizar los tejidos que con otras técnicas quedan ocultos por el tejido óseo, como, por ejemplo, el sistema nervioso central, el mediastino, etc. La RMN también muestra anomalías vasculares, edema y otros tumores. Esta técnica diagnóstica es la de elección para el diagnóstico de tumores cerebrales en la población pediátrica (Drs. Jorge Llanos C, 2008).

2.4.4 Ecografía

Este procedimiento se basa en la emisión de ondas sonoras en una zona determinada y éstas, al chocar con estructuras sólidas, permiten visualizar imágenes más densas. La ecografía permite detectar masas abdominales, pélvicas o peritoneales. Asimismo, también evaluar masas en mama, tiroides o próstata (Felipe Herranz Amo, 2006).

2.4.5 Centellograma

Para este estudio se inyecta al paciente con radioisótopos y se rastrean en los tejidos con los cuales tiene afinidad. Las concentraciones de los radioisótopos en puntos focales indican una mayor actividad celular; esto puede deberse a una enfermedad no oncológica, a una infección o, bien, a un tumor. Este procedimiento muchas veces se utiliza para detectar metástasis óseas (Mas, 2006).

2.4.6 Tomografía de emisión de positrones (PET)

Este procedimiento sirve para medir los procesos fisiológicos y bioquímicos. Las imágenes se obtienen por la absorción selectiva o la concentración de compuestos marcados con radio por parte de las células malignas. El PET, a través de las imágenes computarizadas de secciones transversales, brinda información sobre la actividad biológica tumoral, ayuda a diferenciar los procesos benignos de los malignos y a evaluar respuesta a los tratamientos.

2.4.7 Radio inmunoconjugados

Se usan para detectar y evaluar varios tumores, como los colorrectales, en cabeza y cuello, mama, ovario, linfomas y melanomas. Se han identificado anticuerpos contra distintos tipos de carcinomas que se marcan con un radioisótopo y se administran al paciente para ayudar a la estadificación de la enfermedad. Los anticuerpos se fijan a los lugares donde hay tumores y la centellografía ayuda a identificar a los que están ocultos.

2.4.8 Endoscopia

Esta técnica diagnóstica ha avanzado mucho en los últimos años y permite la visualización directa de muchos tejidos. La videocolonoscopia se usa en el diagnóstico del cáncer colorrectal, la broncoscopia es útil en el diagnóstico de cáncer broncopulmonar, la gastroscopia ayuda a diferenciar las causas de los síntomas gástricos. De igual modo la broncoscopia es útil en el diagnóstico de cáncer laríngeo. Todas estas técnicas, además de permitir la visualización directa de los tejidos, facilitan la toma de biopsias.

2.4.9 Estudios de laboratorio

Para la elaboración del diagnóstico es necesario contar con un examen completo de laboratorio que incluya: hemograma completo, química básica, función hepática, función renal y orina completa. Según cada caso se pueden pedir valores de electrolitos.

2.4.10 Marcadores tumorales

Los marcadores son hormonas, enzimas o antígenos producidas por las células cancerosas. Estos elementos pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio o anticuerpos monoclonales. El primer marcador conocido fue la proteína de Bence-Jones, presente en el mieloma múltiple. Otros marcadores son la gonadotropina coriónica humana y la alfa-feto proteína producidas por tumores de células germinales. La sensibilidad y especificidad de los marcadores determinan su utilidad en el diagnóstico. El marcador más sensible es aquel que siempre se identificará en presencia de un tumor. El más específico nunca será positivo si no hay enfermedad. La sensibilidad y especificidad varían; por ejemplo, el CA 15-3 es un antígeno del tejido mamario, es de baja sensibilidad en las primeras etapas, pero sirve para identificar diseminación y metástasis. El antígeno carcinoembrionario conocido como CEA es un antígeno identificado en el cáncer colorrectal, pulmonar y mamario. Luego se agregó un segundo marcador, el CA 72-4, que produce una prueba más sensible y es útil para la detección del carcinoma colorrectal, gástrico y de ovario. El antígeno prostático específico (PSA) se usa en la detección del cáncer de próstata, aunque los niveles pueden estar elevados en la enfermedad prostática benigna; esto conlleva a un estudio más detallado del paciente.

En la siguiente tabla se muestran los marcadores más utilizados.

Tabla 1: Tipos de marcadores utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de cáncer.

Marcador	Aumento puede indicar	Es útil para
CEA	Cáncer de mama, colorrectal o pulmonar	Seguimiento y tratamiento
PSA	Cáncer de próstata o hipertrofia prostática benigna	Tamizaje de cáncer de próstata cuando se combina con examen rectal, monitorear respuesta y recurrencia
GCH	Tumores de células germinales como testículo, algunos de ovario, embarazo	Diferenciar tumores de células germinales
AFP	Tumores de células germinales, cáncer hepático, enfermedad hepática benigna, embarazo	Diferenciar tumores de células germinales
CA-125	Cáncer de ovario, colorrectal o gástrico	Monitorear respuesta al tratamiento
CA-15-3	Cáncer de mama recurrente o metastásico	Monitorear la recurrencia
CA-19-9	Cáncer de páncreas, colorrectal o gástrico, enfermedad intestinal o biliar inflamatoria	Monitorear la respuesta al tratamiento
CA-72.4	Cáncer de ovario, colorrectal o gástrico.	Detectar la enfermedad primaria y monitorear la evolución del tratamiento
CA-242	Cáncer de páncreas	Monitorear el avance de la enfermedad, cuando se combina con el antígeno 19-9

Instituto Nacional del Cáncer (2015). *Manual de enfermería oncológica* (Tabla 1). Recuperado de http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf

2.4.11 Graduación

La graduación es el sistema de clasificación de las células de acuerdo con la diferenciación celular, esto quiere decir: comparar el grado de semejanza con las células normales en estructura, funcionamiento y madurez. Las células pueden obtenerse mediante examen citológico, biopsias o resección quirúrgica de una masa sospechosa.

La siguiente tabla nos muestra los distintos tipos de graduación:

Tabla 2: Diferentes grados para la identificación y diferenciación de células cancerígenas.

GRADO	DIFERENCIACIÓN	DEFINICIÓN/CÉLULAS
X	No puede valorarse	
I	Bien diferenciado.	Células maduras que se asemejan al tejido normal.
II	Moderadamente diferenciado.	Células con algún grado de inmadurez.
III	Mal diferenciado.	Células inmaduras que se asemejan poco al tejido normal.
IV	Indiferenciado.	No se asemejan al tejido normal.

Instituto Nacional del Cáncer (2015). *Manual de enfermería oncológica* (Tabla 2). Recuperado de http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf

2.4.12 Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de cáncer, sigue la etapa de estadificación. Éste es un sistema de clasificación basado en la extensión anatómica aparente del carcinoma; un sistema universal de estadificación permite comparar los tipos de cáncer de origen celular similar. Esta clasificación ayuda a determinar el plan de tratamiento y el pronóstico para cada paciente., evaluar y comparar resultados de los tratamientos en forma multicéntrica.

La UICC desarrolló un sistema de clasificación de los tumores adoptado posteriormente por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema es el TNM y está basado en la valoración de 3 componentes básicos: el TAMAÑO del tumor primario (T), la ausencia o presencia de GANGLIOS o NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) y la ausencia o presencia de METÁSTASIS A DISTANCIA (M).

La información proveniente de la clasificación TNM se combina para definir el estadio del tumor. El estadio se determina antes de comenzar el tratamiento y es fundamental para la toma de decisiones. El estadio cambia con frecuencia después de una cirugía, cuando el estudio patológico determina con mayor

precisión el tamaño del tumor y la extensión ganglionar. El estadio determinado antes del tratamiento se conoce como estadio clínico (cTNM), y cuando se modifica después de la cirugía se denomina estadio patológico (pTNM), (Cáncer, 2005).

La siguiente tabla nos muestra el sistema TNM:

Tabla 3: Diferentes estadios del cáncer.

ESTADIO		DEFINICIÓN
T	Tumor Primario	Tamaño, alcance y profundidad el tumor primario.
	TX	Es imposible valorar el tumor primario.
	T0	No hay evidencia de tumor primario.
	Tis	Carcinoma in situ.
N	T1 a T4	Aumento del tamaño o extensión del tumor primario.
	Metástasis ganglionar	Extensión y ubicación de los ganglios regionales afectados.
	NX	Es imposible valorar los ganglios linfáticos regionales
	N0	No hay metástasis en los ganglios regionales.
	N1 a N3	Aumento del tamaño y número de los ganglios afectados.
M	Metástasis	Ausencia o presencia de diseminación a distancia de la enfermedad.
	MX	Es imposible valorar la enfermedad a distancia.
	M0	No hay diseminación a distancia de la enfermedad.
	M1	Diseminación a distancia de la enfermedad.

Instituto Nacional del Cáncer (2015). *Manual de enfermería oncológica* (Tabla 3). Recuperado de http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf

2.5 Tratamiento

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante. Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia (incluyendo la hormonoterapia) y la terapia inmunológica (o modificadora de la respuesta biológica). La cirugía y la radioterapia constituyen generalmente estrategias mucho más efectivas que la terapia farmacológica en el tratamiento de tumores localizados, y en cambio presentan escaso valor en el tratamiento de la enfermedad diseminada.

2.5.1 Cirugía

La cirugía constituye el tratamiento más antiguo del cáncer. Su principal utilización es como método curativo en tumores sólidos confinados a la zona anatómica de origen (tumor localizado). La cirugía puede tener funciones diagnósticas (ejemplo: obtención de muestras tisulares para el análisis histológico), preventivas por extirpación de lesiones premalignas (ejemplo: colectomía en la poliposis familiar) y terapéuticas. El papel terapéutico de la cirugía se puede separar en seis áreas (pudiendo en cada una de ellas ser necesaria la interacción con otras modalidades de tratamiento):

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario, selección de una terapia local apropiada e integración de la cirugía con otras modalidades de tratamiento adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa en enfermedad residual (ejemplos: linfoma de Burkitt, cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa (ejemplos: metástasis pulmonares en pacientes con sarcoma, hepáticas en el cáncer colorrectal, cerebrales en el melanoma maligno).
- Cirugía para el tratamiento de urgencias oncológicas (ejemplo: descompresión del cáncer que invade el sistema nervioso central).
- Cirugía paliativa, para aliviar los síntomas (ejemplo: desobstrucción intestinal). – Cirugía reconstructiva y rehabilitadora (ejemplos: reconstrucción mamaria, colostomía, urostomía).

2.5.2 Radioterapia

La radioterapia se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva respecto al paciente, la técnica radioterápica puede ser radioterapia externa o tele terapia (la fuente radioactiva, bien sea mediante unidades de tele cobaltoterapia o mediante aceleradores lineales, está alejada del paciente), braquiterapia (el isótopo radioactivo se ubica en contacto directo con el tejido a tratar –braquiterapia intersticial–, o dentro de una cavidad orgánica –braquiterapia endocavitaria–) y metabólica (el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado

preferentemente por órganos con tropismo por el mismo). La radioterapia se utiliza como tratamiento exclusivo en aproximadamente el 30% de los cánceres, siendo mayoritariamente aplicada en asociación a otras terapias en alguna de las fases de la enfermedad.

Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa. La radio curabilidad depende del tamaño y localización del tumor, del tipo de tumor y de la radio sensibilidad de este. Al igual que la cirugía, la radioterapia curativa se limita generalmente a tumores localizados sin diseminación. La radioterapia complementaria se administra asociada a cirugía y/o quimioterapia. La radioterapia paliativa no pretende curar sino mejorar puntualmente alguna situación en la que está comprometida la calidad de vida del paciente (ejemplo: alivio del dolor causado por metástasis óseas, tratamiento de la compresión medular o del síndrome de vena cava superior), (Hospitalaria, 2002).

2.5.3 Quimioterapia

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas:

- Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de las neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
- Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente. La quimioterapia es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de prolongar la vida o de paliar síntomas.
- Cánceres que, si bien parecen localizados, pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables. En ellos la terapia sistémica se da en un intento de erradicar estas micrometástasis e incrementar el porcentaje de curación tras la cirugía o la radioterapia.

Finalmente, si bien la ventaja principal de la quimioterapia respecto la cirugía y la radioterapia es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas, para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos).

2.5.3.1 Tipos de quimioterapia

- Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia (Tabla 1). También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

2.5.3.2 Fármacos antineoplásicos

Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas alteraciones genéticas que provocan una heterogeneidad celular y, por tanto, unas propiedades bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias. Las enfermedades neoplásicas se deben tratar con la máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible. El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos. En general, se deben administrar al menos dos fármacos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas y sin toxicidad cruzada. De este modo se reduce la toxicidad, se aumenta la eficacia sobre el tumor y disminuyen las posibilidades de que aparezcan resistencias (Juana Benedi, 2006).

Los fármacos antineoplásicos pueden tener más de un modo de acción sobre la célula tumoral, aunque habitualmente predomina uno de ellos. La clasificación que se utiliza actualmente se basa en la diana o punto de acción del antineoplásico:

- Antineoplásicos que actúan sobre el ADN:
 - Agentes alquilantes
 - Antibióticos: antraciclinas y análogos.
 - Antimetabolitos
 - Derivados del platino
 - Derivados de camptotecinas.

- Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis sin afectar el ADN:
 - Antineoplásicos de origen vegetal
- Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular:
 - Antagonistas de estrógenos
 - Antagonistas de andrógenos
 - Progestágenos
 - Interferones
 - Análogos de la LHRH
- Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario:
 - Factor de necrosis tumoral, interleucinas, anticuerpos monoclonales, vacunas BCG.

2.5.3.2.1 Antimetabolitos

Estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento.

2.5.3.2.1.1 Análogos de las pirimidinas (Citarabina)

Constituyen un grupo farmacológico muy importante en el tratamiento antineoplásico, con actividad de amplio espectro. Dentro de estos fármacos podemos encontrar a la citarabina.

La citarabina (1-β -D-arabinofuranosilcitosina; Ara-C) es el antimetabolito más importante utilizado en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda (AML). Es el fármaco aislado más eficaz para inducir la remisión de esta enfermedad.

Mecanismo de acción: Este compuesto es un análogo de la 2'-desoxicitidina con el 2'-hidroxilo en una posición trans con el 3'-hidroxilo del azúcar. El 2'-hidroxilo impide la rotación de la base pirimidina alrededor del enlace nucleosídico e interfiere con el apiñamiento de bases. La Ara-C penetra en las células mediante un proceso mediado por portador compartido por nucleósidos fisiológicos. Varios portadores candidato llevan los nucleósidos al interior de las células. En lactantes y adultos con ALL y en la translocación MLL t son particularmente eficaces dosis altas de Ara-C; en estos pacientes, se expresa altamente el transportador de nucleósidos, hENT1, y su expresión se correlaciona con la sensibilidad al Ara-C. La inhibición de hENT1 mediante ribósido de nitrobenzilmercaptopurina (nitrobenzylmercaptopurine riboside, NBMPR) previene los efectos adversos de Ara-C tanto en células de ALL como de leucemia mielocítica aguda (AML). Cuando las concentraciones extracelulares del fármaco son mayores de 10 μM (valores que se alcanzan con dosis altas de Ara-C), el transportador de nucleósido ya no limita la acumulación del fármaco y el limitante del ritmo es ahora el metabolismo intracelular en un trifosfato.

Igual que la mayor parte de las purinas y los antimetabolitos de la pirimidina, Ara-C debe "activarse" por conversión en el nucleótido 5' monofosfato (Ara-CMP) una

reacción catalizada por cinasa de desoxicitidina. A continuación, Ara-CMP puede reaccionar con cinasas de desoxinucleótido apropiadas para formar los difosfatos y trifosfatos (Ara-CDP y Ara-CTP), Ara-CTP compite con el sustrato fisiológico desoxicitidina 5'-trifosfato (dCTP) para la incorporación en el DNA mediante polimerasas de DNA. El residuo Ara-CMP incorporado es un inhibidor potente de la polimerasa de DNA, tanto en la replicación como la reparación. La inhibición de la síntesis de DNA se correlaciona con el Ara-C total incorporado en el DNA. En consecuencia, la incorporación de unas cinco moléculas de Ara-C por 104 bases de DNA disminuye la clonogenicidad celular alrededor del 50%.

Ara-C induce la diferenciación terminal de células leucémicas en cultivos de tejido, un efecto que se acompaña de una disminución de la expresión del oncogén c-myc. Estos cambios en la morfología, diferenciación y expresión del oncogén ocurren cuando las concentraciones son mayores del umbral de citotoxicidad, y es posible que simplemente representen una lesión terminal de las células. Sin embargo, el análisis molecular de especímenes de médula ósea de algunos pacientes leucémicos en remisión después del tratamiento con Ara-C, reveló persistencia de marcadores leucémicos, lo que sugiere que pudo haber ocurrido diferenciación.

Aún no se comprende por completo la contribución de cada una de las acciones anteriores a la muerte celular causada por Ara-C. En células tratadas con este último se observa fragmentación del DNA, y hay pruebas citológicas y bioquímicas de apoptosis tanto en tejidos tumorales como normales.

La exposición a Ara-C activa un sistema complejo de señales intracelulares secundarias que determinan si sobrevive una célula o se somete a apoptosis. Activa el factor de transcripción AP-1 y estimula la formación de ceramida, un inductor potente de apoptosis. Por otra parte, favorece un incremento de proteincinasa (protein kinase, PKC) y del factor de respuesta de daño celular NF- κ B en células leucémicas. Por último, el grado de expresión de proteínas BCL-2 y BCL-XL se correlaciona con la sensibilidad relativa a Ara-C. En consecuencia, es posible que las acciones letales dependan de sus efectos relativos en las vías de respuesta proapoptótica y de daño.

Además del transporte y los factores bioquímicos que determinan la respuesta, las propiedades cinéticas celulares tienen una influencia importante en los resultados del tratamiento con Ara-C. Es probable que se requiera inhibición continua de la síntesis de DNA por el tiempo equivalente cuando menos a un ciclo celular a fin de exponer a las células durante la fase S, o de síntesis de DNA, del ciclo. El tiempo medio de ciclo de las células de la leucemia mielocítica aguda es de uno a dos días. El intervalo óptimo entre las dosis en bolo de Ara-C es de unas 8 a 12 h, un programa que conserva las concentraciones intracelulares de Ara-CTP en valores inhibidores cuando menos por un ciclo celular. En los programas típicos de administración de Ara-C se utilizan dosis en bolo cada 12 h por cinco a siete días, o venoclisis continua durante siete días.

En subtipos particulares de AML se obtiene un beneficio con el tratamiento mediante Ara-C en dosis altas; comprenden t(8;21), inv(16), t(9;16) y del(16),

todos los cuales incluyen factores de unión de centro que regulan la hematopoyesis.

Mecanismos de resistencia a la citarabina. La respuesta a la Ara-C está influida fuertemente por las actividades relativas de enzimas anabólicas y catabólicas que determinan la proporción de medicamento que se convierte en Ara-CTP. La enzima limitante del ritmo es la cinasa de desoxicitidina, que produce Ara-CMP. Una enzima de degradación importante es la desaminasa de citidina, que desamina Ara-C en un metabolito no tóxico, arauridina. La desaminasa de citidina se encuentra en muchos tejidos con actividad alta, incluidos algunos tumores en el ser humano. Una segunda enzima degradadora, la desaminasa dCMP, convierte Ara-CMP en el metabolito inactivo, Ara-UMP. El incremento de la síntesis y retención de Ara-CTP en células leucémicas se acompaña de una duración más prolongada de la remisión completa en pacientes con AM. Como se comentó, la capacidad de las células de transportar Ara-C también afecta la respuesta clínica. Debido a que la concentración del fármaco en plasma disminuye con rapidez por debajo del nivel necesario para saturar el transporte y procesos de activación, los clínicos suelen prescribir regímenes de dosis altas (2 a 3 g/m² cada 12 h por seis meses) con la finalidad de lograr valores séricos 20 a 50 veces más altos con mejores resultados en la inducción de la remisión y la consolidación en la leucemia mielocítica aguda (AML).

Absorción, destino y excreción. Debido a la presencia de concentraciones altas de desaminasa de citidina en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, después de la administración oral de Ara-C sólo llega a la circulación alrededor de 20% del fármaco; en consecuencia, es necesario proporcionar el medicamento por vía intravenosa. Después de la inyección intravenosa de 30 a 300 mg/m² es posible medir en plasma concentraciones máximas de 2 a 50 µM, pero desaparecen con rapidez (semivida de 10 min) del plasma. Menos del 10% de la dosis inyectada se excreta sin modificar por la orina en el transcurso de 12 a 24 h, en tanto que la mayor parte se presenta como el producto desaminado inactivo, arabinosil uracilo. Se observan concentraciones más altas de Ara-C en LCR después de la venoclisis continua que de la inyección intravenosa rápida. Con la administración intratecal del medicamento en dosis de 50 mg/m², ocurre relativamente poca desaminación, incluso después de 7 h, y se obtienen concentraciones máximas de 1 a 2 µM que declinan con lentitud con una semivida de 3.4 h aproximadamente. Se conservan en LCR concentraciones arriba del umbral de citotoxicidad (0.4 µM) durante 24 h o más tiempo. En fecha más reciente, se preparó una formulación de Ara-C (DEPOCYT) para liberación sostenida en líquido cefalorraquídeo. Después de una dosis estándar de 50 mg, se conservó la concentración de citarabina en valores citotóxicos por un promedio de 12 días, evitando así la necesidad de repetir punciones lumbares. Un estudio preliminar en el que se comparó la administración de la formulación de liberación sostenida, 50 mg cada dos semanas, con la formulación intratecal estándar en pacientes con meningitis linfomatosa sugirió un posible beneficio en términos del tiempo hasta la progresión neurológica. Asimismo, al parecer, en

pacientes con meningitis carcinomatosa proporciona resultados equivalentes al metotrexato intratecal estándar.

Usos terapéuticos. Para la administración de citarabina (CYTOSAR-U, TARABINE PFS, otros) se recomiendan dos programas de posología estándar: 1) venoclisis IV rápida de 100 mg/m² cada 12 h por cinco a siete días; o 2) venoclisis continua de 100 a 200 mg/m²/día por cinco a siete días. En general, los niños toleran dosis más altas que los adultos. Se han administrado dosis intratecales de 30 mg/m² cada cuatro días para el tratamiento de leucemia meníngea. Al parecer, la administración intratecal de 50 a 70 mg de la formulación liposómica de citarabina (DEPOCYT) cada dos semanas es igualmente eficaz que el régimen de cada cuatro días. La citarabina convencional está indicada para inducir y conservar la remisión en la leucemia no linfocítica aguda, y es beneficiosa en el tratamiento de otras leucemias, como ALL, AML y CML en la fase de blastos. Está indicada la citarabina intratecal en la leucemia meníngea. Para el tratamiento intratecal de la meningitis linfomatosa debe administrarse una formulación de citarabina de depósito y suele ser útil en la meningitis carcinomatosa

2.6 Farmacovigilancia (FV)

El uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo. De manera general, los medicamentos y vacunas son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

La FV se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos.

Su objetivo primordial es mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el consumo de medicamentos. Además, contribuir al asesoramiento científico de los beneficios, daños y riesgos implícitos de los medicamentos, alentando la seguridad y el uso racional y más efectivo (incluido el costo-beneficio) y promover el entendimiento, la educación y la práctica clínica en farmacovigilancia y la efectiva comunicación entre los usuarios. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas: integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017).

2.7 Historia de la Farmacovigilancia

Entre los años 30 y 40, con la introducción terapéutica de las sulfonamidas y la Penicilina se inició la “era de la terapéutica farmacológica”, desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos. Ante la prevalencia incrementada de los problemas derivados del uso de Medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos. En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM en el que se definió este término y se estableció una clasificación de seis categorías (Francisco Debesa García, 2003).

La historia de la FV comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO.

En 1968 se puso en marcha el programa OMS de vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de reunir los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto en 10 países. Hoy son 86 países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su centro colaborador de Uppsala (Jane Robertson, 2013).

2.8 Farmacovigilancia en México

La farmacovigilancia (FV) se inicia desde 1989 en México, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (Miguel Angel Guardado Ruiz, 2017).

En México, la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la autoridad sanitaria (Secretaría de Salud), como parte de las Reformas del Sector Salud 1995–2000, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a las actividades de la misma instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros en cada entidad federativa, con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar oportunamente, problemas potenciales relacionados con los mismos, quedando la COFEPRIS como órgano rector del programa permanente.

Así, la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento y se rige por la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF. Miércoles 19 de julio, 2017, la cual establece que es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, etc., deben de contribuir de forma activa en las tareas de

farmacovigilancia en México en beneficio de toda la población, sancionando a los individuos o entidades responsables que no cumplan reportando las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) en tiempo y forma. Además, comenta que para contribuir óptimamente al cumplimiento de las actividades de FV, hay que considerar como un factor clave la difusión y fomento de esta, así como el entrenamiento y capacitación de todo el personal que sea necesario (López, 2014).

2.9 Farmacovigilancia en la oncología

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer. Normalmente, esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes (Rubio, Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente , 2015).

Existen varios campos de la medicina donde la eficiencia del reporte espontáneo de los eventos adversos en la evaluación de la seguridad de los medicamentos es materia de un debate que debe evaluar varios puntos de vista. Uno de estos campos es la oncología (K.C. Santosh, 2011).

La FV encaminada a la detección de reacciones adversas asociadas a agentes antineoplásicos en pacientes con cáncer requiere de programas y proyectos de frecuente actualización, puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se refiere a la monitorización de la seguridad, y ahora también de la eficacia con estas opciones terapéuticas.

Seruga et al. compararon la actualización de la información para prescribir (IPP) de la aprobación inicial de 12 medicamentos antineoplásicos a fin de evaluar el número de eventos adversos relevantes identificados durante su uso en el mercado. Este estudio pudo identificar 76 reacciones adversas serias reportadas, lo cual hizo necesario actualizar las IPP. El 50% de dichas reacciones adversas fueron consideradas potencialmente mortales (B. Seruga, 2011).

De esta muestra el 58% de las reacciones adversas no habían sido descritas en la IPP original. Por lo tanto, después de una media de 4.3 años entre la fecha de aprobación inicial y la actualización de su IPP, el 42% de los fármacos antineoplásicos evaluados insertaron una o más advertencias adicionales de

seguridad en su IPP. Aunque habrá que esclarecer si estas circunstancias pudieran deberse en parte al retraso en la actualización de las IPP de los medicamentos, principalmente en aquellos aprobados en forma acelerada (B. Seruga, 2011).

La consideración de aspectos de este tipo como potenciales riesgos muestran el compromiso con el desarrollo de una cultura de reporte de reacciones adversas en la oncología a través de programas de capacitación y concientización; concretamente, una culturización que logre concitar el compromiso tanto de pacientes, familiares y amigos como de los equipos de salud. Si bien es cierto que varios de los nuevos medicamentos fueron aprobados de manera acelerada por las autoridades de registro sanitario para beneficio de varios grupos de pacientes con cáncer, también debemos ayudar a dichas autoridades a conocer mejor el perfil tanto de seguridad como de eficacia de los fármacos a través del reporte de los eventos adversos, a fin de reducir el tiempo de identificación de eventos adversos relevantes asociados a dichos medicamentos oncológicos.

Finalmente, cabe señalar que varias toxicidades se asocian a medicamentos considerados como «tradicionales» en la oncología, y que son frecuentes y previsibles como, por ejemplo, la depresión de la médula ósea, depresión, náuseas, emesis, alopecia, sin considerar que, en la actualidad, muchos de dichos fármacos ya se encuentran dentro del grupo de los medicamentos genéricos y cuya manufactura podría no satisfacer las buenas prácticas de fabricación (*good manufacturing practices*) y que, aunque los oncólogos cuenten con la capacitación adecuada para identificarlas, algunos fármacos podrían salir de los márgenes de la experiencia y ser incluso más tóxicos o menos efectivos y, por lo tanto, también deben reportarse todas las reacciones asociadas (Rubio, Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente , 2015).

2.9 Reacción Adversa Medicamentosa (RAMs)

Respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. En concordancia a la valoración de la causalidad provista por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo de la Uppsala las reacciones adversas se clasifican en:

- ✓ **Cierta.** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- ✓ **Probable.** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

- ✓ Posible. un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- ✓ Improbable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- ✓ Condicional/No clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- ✓ No evaluable/Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017).

2.10 Criterios para determinar la gravedad de un caso

Graves (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- ✓ Causan la muerte del paciente.
- ✓ Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- ✓ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ✓ Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- ✓ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- ✓ Son considerados medicamento importantes.

No Graves. A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el punto anterior (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017).

2.11 Criterios para determinar la severidad del caso

SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

- ✓ Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.

- ✓ Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- ✓ Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017).

2.12 Sospecha de Reacción Adversa

Cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

2.13 Reporte de sospecha de Reacción adversa

Formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

2.14 Reacciones adversas de la citarabina

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, rash, anorexia, inflamación o ulceración oral o anal e insuficiencia hepática (sanitarios, 2018).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Debido a que la citarabina es un potente supresor de la médula ósea, se puede esperar aparición de anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y disminución de los reticulocitos como resultado de su administración.

La gravedad de estas reacciones depende de la dosis y pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos de la médula ósea y frotis periférico.

Infecciones e infestaciones: El tratamiento con citarabina, sola o en combinación con otros inmunosupresores, se ha relacionado con la aparición de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofitas en cualquier lugar del cuerpo, tras la administración de dosis inmunosupresoras que afectan a la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también graves o, en algunos casos, mortales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se ha descrito síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor de huesos, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6-12 horas después de su administración. Se ha demostrado que los corticoesteroides son beneficiosos en el tratamiento y prevención de este síndrome. Si los síntomas del síndrome son lo suficientemente graves como para justificar el tratamiento, se debe contemplar el uso de corticosteroides así como la continuación del tratamiento con citarabina.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación mediante clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)
- Muy raras ($< 1/10000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla de reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección ^a
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección, abscesos hepáticos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, recuento de reticulocitos disminuido
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hiperuricemia
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis ^b
Trastornos cardíacos	
Muy raras	Arritmia
Frecuencia no conocida	Pericarditis
Tabla de reacciones adversas (dosis altas)	
Infecciones e infestaciones	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático, sepsis
Trastornos psiquiátricos	
Frecuencia no conocida	Cambios de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia
Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora,

	neuropatía periférica sensorial
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Trastorno de la córnea
Trastornos cardíacos	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exfoliación de la piel
^a El cambio de personalidad se notificó en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa.	
^b Con muerte subsiguiente	
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	Disfagia
Poco frecuentes	Neumatosis cistoide intestinal, colitis necrosante, peritonitis
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Muy raras	Hidradenitis ecrina neutrofílica
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección ^c
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal
^a Puede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal	
^b Puede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas.	
^c Dolor e inflamación en la zona subcutánea de inyección	

Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (2018). *Ficha técnica de Citarabina* (Tabla 4). Recuperado de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77352/FT_77352.pdf

Otras reacciones adversas: En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m²), con y sin otros quimioterapéuticos (meta-AMSA, daunorubicina, VP-16), se ha notificado una neumonitis intersticial difusa, sin causa evidente, que puede haber estado relacionada con la citarabina. Después de un tratamiento experimental a dosis altas con citarabina para el tratamiento de leucemia recidivante se ha notificado un síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se ha notificado desenlace mortal.

Trastornos del sistema nervioso: Después del tratamiento con altas dosis de citarabina, los síntomas de influencia cerebral o cerebelosa como cambios de personalidad, alerta afectada, disartria, ataxia, temblor, nistagmo, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, mareos, coma, convulsiones, etc. aparecen en el 8-37 % de los pacientes tratados. La incidencia en ancianos (>55 años) puede ser aún mayor. Otros factores predisponentes son la alteración de la función hepática y renal, el tratamiento previo del SNC (p. ej., radioterapia) y el abuso de alcohol. Las alteraciones del SNC son en la mayoría de los casos reversibles.

El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si el tratamiento con citarabina - administrado en forma de dosis altas por vía intravenosa- se combina con otro tratamiento tóxico para el SNC, como radioterapia o dosis altas.

Trastornos gastrointestinales: Especialmente en el tratamiento con altas dosis de citarabina, pueden aparecer reacciones más graves además de los síntomas comunes. Se ha informado de perforación o necrosis intestinal con íleo y peritonitis. Abscesos hepáticos, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) y pancreatitis han sido observados después de la terapia a dosis altas.

Después de la terapia con altas dosis de citarabina, se ha informado de rabdomiólisis, amenorrea y azoospermia.

Administración intratecal Citarabina: No se recomienda para uso intratecal; sin embargo, se han notificado las siguientes reacciones adversas con este uso. Reacciones sistémicas esperadas: depresión de la médula ósea, náuseas, vómitos. Ocasionalmente, se ha informado de toxicidad grave de la médula espinal que conduce a tetraplejía y parálisis, encefalopatía necrosante, con o sin convulsiones, ceguera y casos de neurotoxicidad aislada.

3. Justificación

Durante un tratamiento a base de medicamentos, este lleva consigo el riesgo de la aparición de reacciones adversas, aunque estos sean utilizados de la manera adecuada y a las dosis prescritas por el médico, pueden llegar a causar efectos nocivos sobre la salud del paciente. Toda reacción que sea considerada no deseada pone en riesgo la salud de los pacientes, y causa la duda en el paciente de si el medicamento, está haciendo el efecto deseado o si por el contrario puede llegar a causar un problema grave sobre su salud, lo que puede generar la necesidad de recurrir a una segunda opinión o que el paciente proceda a reducir la dosis y/o la administración del medicamento o bien a suspender el tratamiento, provocando así el desapego y la falta de eficacia de este. En el caso específico del tratamiento contra el cáncer, aumenta considerablemente la posibilidad de que el paciente abandone dicho tratamiento, esto se debe a los efectos adversos provocados por este grupo de medicamentos, que generalmente como es descrito por los pacientes a veces son más los daños que estos provocan que los beneficios que de ellos se pueden obtener. La FV es un programa creado para prevenir los riesgos de los medicamentos en los pacientes; dicho programa está diseñado como medio de ayuda exclusivamente para el paciente, explicando sobre las reacciones adversas que un tratamiento con citostáticos pueda tener. Asimismo, los medicamentos citostáticos constituyen un grupo particular de sustancias debido a su estrecho margen terapéutico, y las consecuencias de la evolución del cáncer conducen a una aceptación importante del riesgo, aunque el beneficio sea modesto. En oncología, la toxicidad de los medicamentos es una noción bien conocida por los oncólogos. Es de suma importancia que exista una relación directa entre paciente y el profesional Químico Farmacéutico, para que el paciente tenga adherencia al tratamiento con agentes quimioterápicos y que la eficacia del tratamiento con este tipo de medicamentos sean los deseados. Es por ello que es importante contribuir a la implementación de un programa de Farmacovigilancia, que brinde al paciente seguridad, calidad e información correcta sobre aquellas reacciones que se pueden presentar sobre sus tratamientos y como poder sobrellevarlas, para que dichos pacientes no deserten o no administren de una manera inadecuada sus medicamentos.

4. Objetivos

4.1 General

Identificar y estudiar las posibles reacciones adversas, que se puedan presentar en pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico en tratamiento con Citarabina.

4.2 Específicos

- Identificar las principales reacciones adversas que presentan los pacientes diagnosticados con cáncer en el INCAN.
- Recolectar información que sirva de insumo para el estudio e identificación de las reacciones adversas con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas con cáncer.
- Determinar si existe algún factor que desencadene las reacciones adversas encontradas.

5. Metodología

- Obtención de sospechas de reacciones adversas.
- Análisis de expediente clínico.
- Análisis de relación e identificación con el medicamento de interés.
- Procesamiento de la SRAM.
- Notificación al CNFV.

6. Calendario de actividades a 6 meses

	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Búsqueda de información bibliográfica	•						
Recolección de información	•	•	•	•	•	•	•
Identificación de reacciones adversas						•	•
Desarrollo de protocolo de investigación	•	•	•	•	•	•	•
Identificación de factores de riesgo						•	•

7. Resultados

Luego de haber realizado la recolección y obtención de sospechas de reacciones adversas, en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, en el área de hospitalización, pisos 6 y 7, que era el servicio en donde se encontraban los pacientes diagnosticados con cáncer hematológico; se obtuvieron los siguientes resultados, los cuales engloban a 41 pacientes (que representan el 100% de la muestra), de los cuales se obtuvieron distintas reacciones adversas:

Reacción Adversa	Frecuencia	Porcentaje
Neutropenia febril	1	2%
Neutropenia	9	21%
Trombocitopenia	3	7%
Anemia	1	2%
Falta de apetito	1	2%
Anorexia	1	2%
Cefalea	11	26%
Mareos	2	5%
Somnolencia	2	5%
Disnea	2	5%
Diarrea	6	14%
Vómito	8	19%
Náuseas	22	52%
Dolor abdominal	3	7%
Inflamación anal	2	5%
Rash	3	7%
Erupción	2	5%
Alopecia	1	2%
Fiebre	13	31%
Dolor de huesos	1	2%

Tabla 5: Muestra las distintas reacciones adversas que se identificaron en los pacientes con cáncer hematológico.

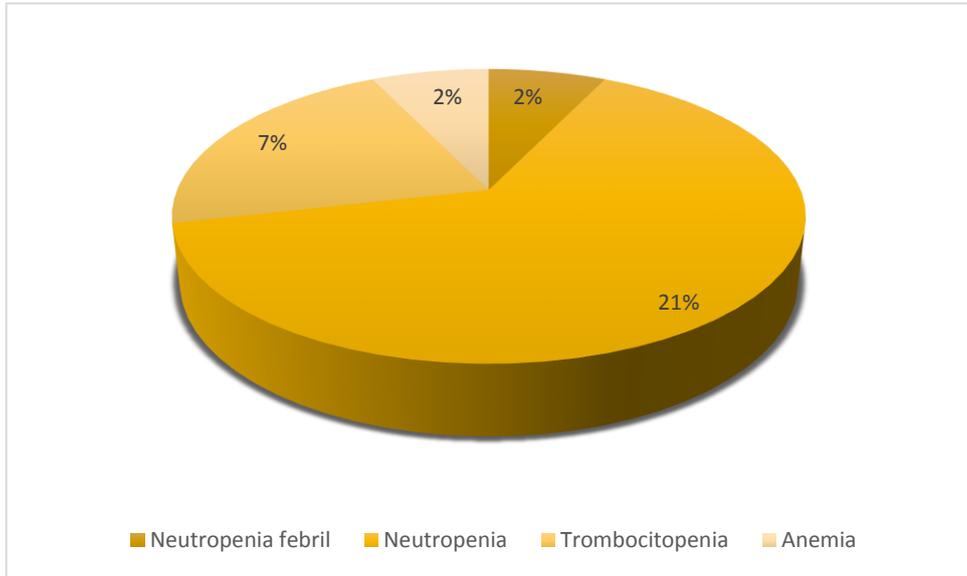


Figura 1: Reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático.

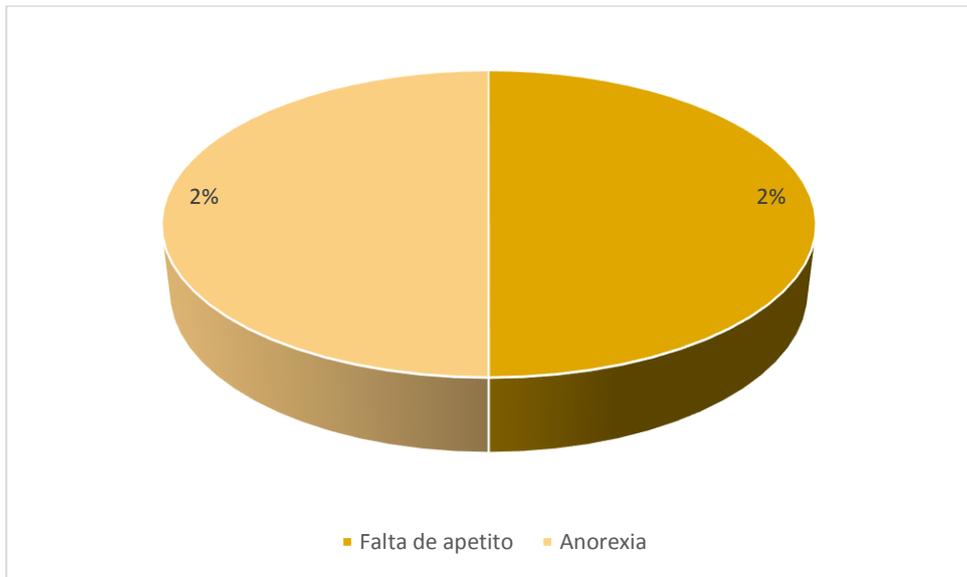


Figura 2: Reacciones adversas relacionadas con trastornos del metabolismo y la nutrición.

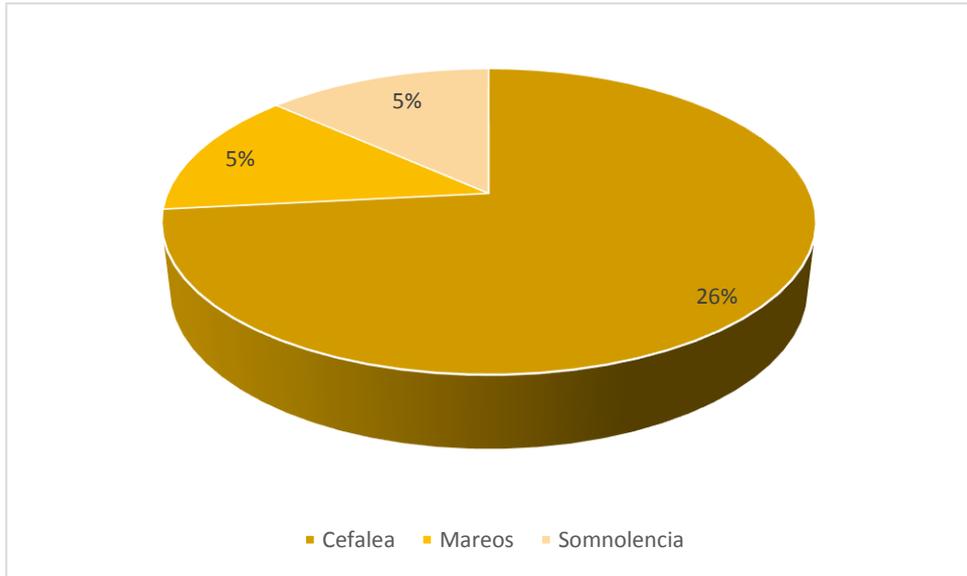


Figura 3: Reacciones adversas relacionadas con trastornos del sistema nervioso.

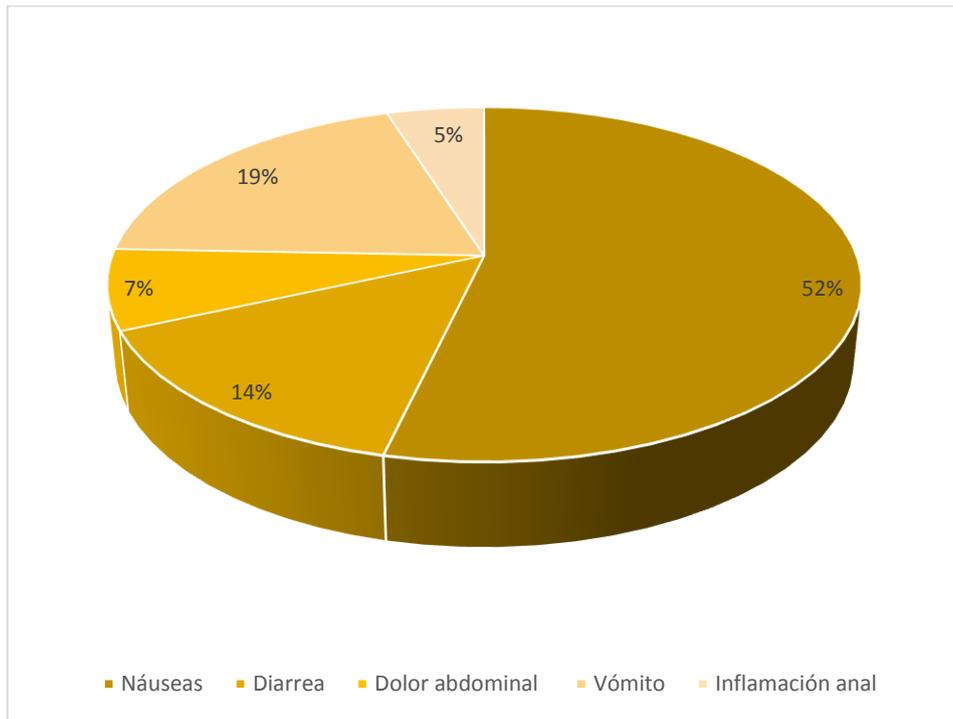


Figura 4: Reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales

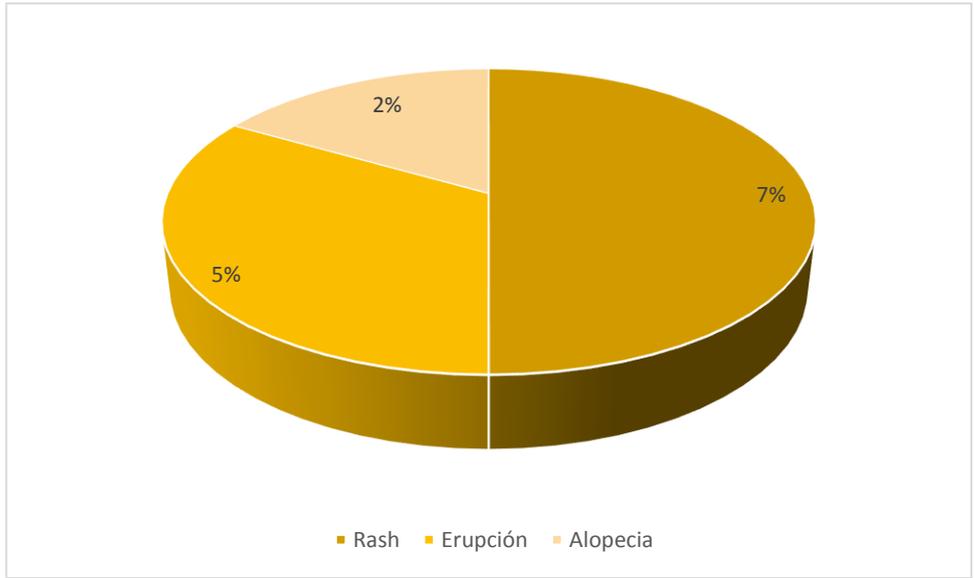


Figura 5: Reacciones adversas relacionadas con trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

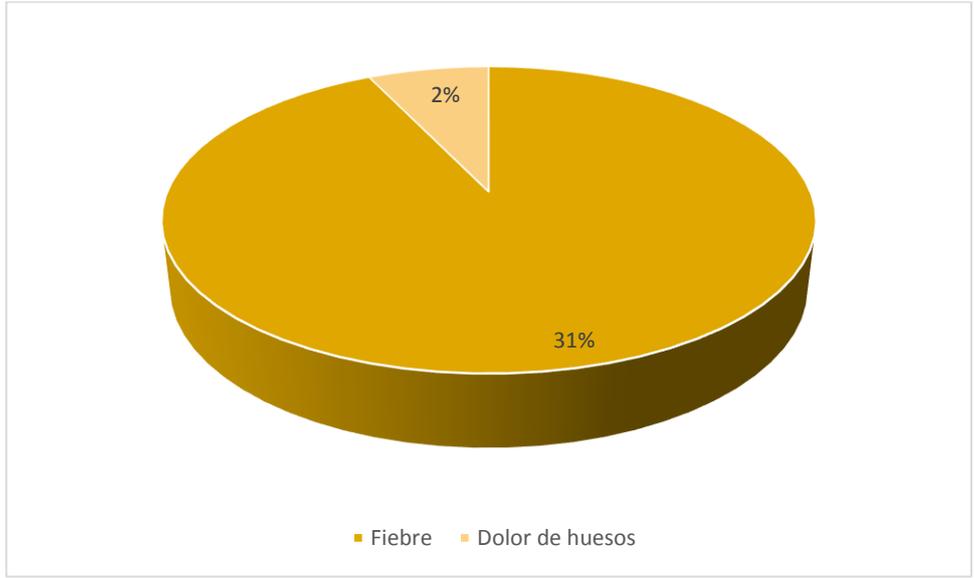


Figura 6: Reacciones adversas relacionadas con trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

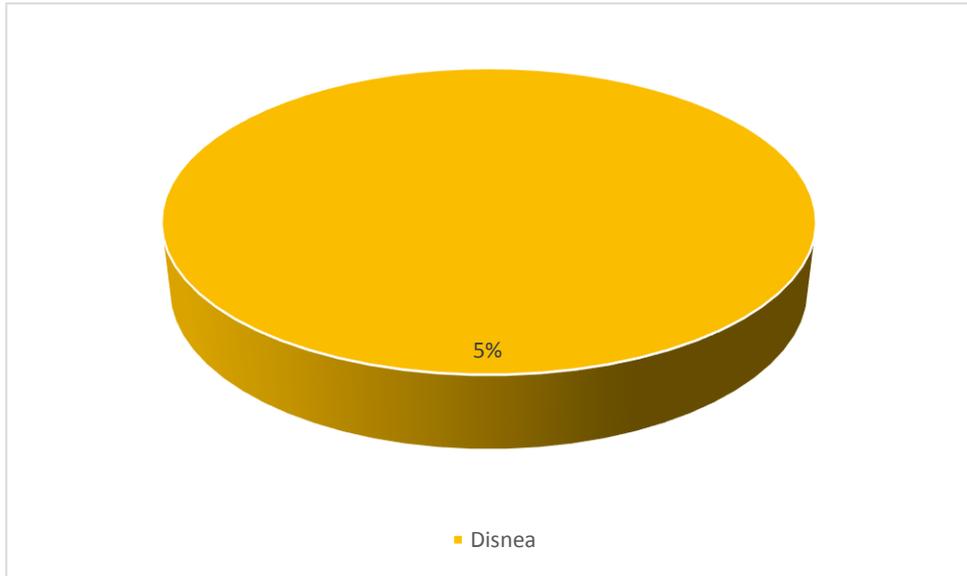


Figura 7: Reacciones adversas relacionadas con trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

8. Análisis de resultados

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron recolectados en un periodo de 6 meses a partir del mes de febrero al mes de agosto del año 2019. Los datos obtenidos se tomaron de 41 pacientes diagnosticados con cáncer hematológico, los cuales fueron tratados con diferentes citostáticos, dentro de los cuales se incluía al medicamento de interés de este estudio (Citarabina). Para poder realizar la obtención y recolección de sospechas de reacciones adversas se utilizó una hoja de recolección de datos proporcionada por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, la cual sirvió, tanto para toma de datos generales del paciente como para toma de datos específicos, tales como: reacción adversa, fecha de inicio y termino de la misma, diagnóstico, ciclo y dosis, medicamentos concomitantes, etc.

Como se mostró en las figuras, presentadas en los resultados, las distintas reacciones adversas que se identificaron se graficaron y clasificaron de acuerdo con la clasificación establecida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual clasifica los efectos adversos dentro de los diferentes sistemas (efectos sobre el sistema nervioso, efectos sobre el sistema inmune, efectos sobre el sistema cardiovascular, entre otros). Con base a este sistema los resultados presentados mostraron las siguientes características.

La figura 1 nos muestra las reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, como se puede observar la reacción que mas se presentó en los pacientes fue la neutropenia con un porcentaje del 21%, seguido de la trombocitopenia con un 7%, anemia con un 2% y por último neutropenia febril con 2%, las reacciones presentadas son debido a la mielo supresión que los medicamentos citostáticos ejercen. Este efecto se conoce por ser uno de los efectos secundarios más graves de la quimioterapia ya que causa recuentos bajos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, debido a que estos medicamentos no solo afectan a las células malignas sino también a las células normales.

En la figura 2 se observa que en cuanto a reacciones relacionados con trastornos del metabolismo y la nutrición se obtuvo un 2% tanto para la falta de apetito y la anorexia que fueron reportados por pacientes como reacciones adversas, al hacer un análisis de estas reacciones no se podría asegurar con certeza que estas sean principalmente causas por el medicamento ya que aunque el medicamento si reporta en la ficha técnica poderlas causar, existen diversos factores que podrían contribuir a las mismas tales como: las náuseas provocadas por el mismo medicamento u otros, los dolores abdominales, el vómito, etc.

La figura 3 nos habla de las reacciones adversas relacionadas con trastornos del sistema nervioso, las reacciones que se presentaron fueron somnolencia, mareos y cefalea con un porcentaje de 26%, 5% y 5% respectivamente. La somnolencia es una reacción adversa que ha sido ampliamente descrita ya que se sabe que los fármacos pueden causar este efecto de dos maneras: a) a través de un mecanismo indirecto (compuestos que alteran la cantidad y la calidad del sueño y condicionan su fragmentación o privación) o b) por un efecto directo

que propicia de forma mediada un aumento de la somnolencia diurna. Los mareos son efectos secundarios de muchos medicamentos y son comunes en los pacientes. Por último, algunas quimioterapias o tratamientos biológicos también pueden provocar cefaleas. Por ejemplo: la cefalea puede ser parte del síndrome pseudogripal asociado a diversos tratamientos biológicos. También puede ocurrir debido a una irritación del tejido que recubre el cerebro y la médula espinal cuando la quimioterapia se administra en forma intratecal (directamente en el líquido cefalorraquídeo).

La figura 4 muestra las reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales se puede observar que estas fueron las reacciones que más se presentaron en los pacientes, las cuales incluyeron náuseas con un porcentaje del 52%, diarrea con un 14%, dolor abdominal con 7%, vómito con 19% y inflamación anal con un 5%. Esto se debe a que la mayoría de citostáticos son sumamente invasivos a nivel del Tracto Gastrointestinal.

En la figura 5 se observan las reacciones adversas obtenidas que están relacionadas con trastornos de la piel y el tejido subcutáneo las cuales incluyen rash con un porcentaje del 7%, erupción con un 5% y alopecia con un 2%. La mayoría de estas reacciones que son causadas por fármacos se deben a una reacción alérgica a estos. Para que estas aparezcan no es necesario que el fármaco haya sido aplicado directamente sobre la piel y estas pueden deberse a que cuando el sistema inmunitario entra en contacto con un medicamento, puede sensibilizarse a dicho medicamento (el proceso se denomina sensibilización). En ocasiones, la persona se sensibiliza al fármaco después de una única exposición; otras veces la sensibilización sólo tiene lugar después de muchas exposiciones. Cuando la persona está sensibilizada al fármaco, la exposición posterior a este desencadena una reacción alérgica, como por ejemplo una erupción.

La figura 6 muestra las reacciones relacionadas con trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, para este caso, como reacciones adversas solo se presentaron fiebre con un 31% y dolor de hueso con un 2%. Estas reacciones posiblemente podrían estar relacionadas con el síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor de huesos, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar, como ha sido descrito.

Por último, la figura 7 describe las reacciones adversas relacionadas con trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, para este caso solo se reportó por los pacientes disnea con un porcentaje del 2%, esta reacción no podría relacionarse únicamente con el medicamento de interés si no con algunos otros factores como: la misma enfermedad, algún otro padecimiento que presenten los pacientes, etc.

9. Conclusiones

- Las reacciones adversas reportadas más frecuentes en pacientes diagnosticados con cáncer hematológico fueron: Neutropenia (21%), cefalea (26%), náuseas (52%) y fiebre (31%).
- Gracias a la ayuda de la hoja de recolección de datos proporcionada por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, se pudo obtener la información necesaria para el estudio e identificación de las reacciones adversas, debido a que esta contenía las preguntas adecuadas y necesarias para dicho objetivo.
- Debido a que no se evaluaron los suficientes parámetros para detectar si existe algún factor que desencadenara las reacciones adversas encontradas, este objetivo previamente planteado no se pudo cumplir.

10. Bibliografía

- 10.1** (SEGG), S. E. (2006). *Tratado de geriatría para residentes* . Madrid: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C).
- 10.2** Alemán, F. H. (2011). Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Revista Médica de Honduras*.
- 10.3** Antonio de Jesús Guerra-Soto, E. R.-Z.-S.-J. (2013). Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales. *El Residente* , 23-34.
- 10.4** B. Seruga, L. S. (2011). Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III trials. *J Clin Oncol*, 174-185.
- 10.5** Cáncer, I. N. (2005). Obtenido de http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf
- 10.6** Christopher E. Desch, A. B. (2005). Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 8512-8518.
- 10.7** Delgado, N. D. (2016). Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio . *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter.* , 423-437.
- 10.8** *Diario Oficial de la Federación*. (19 de Julio de 2017). Obtenido de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- 10.9** Drs. Jorge Llanos C, C. G. (2008). Estudio Radiológico simple en el diagnóstico del tumor de células gigantes en población pediátrica . *Revista Chilena de Radiología* , 62-67.
- 10.10** Eric J. Feuer, B. A. (2014). The Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Survival Calculator SEER*CSC: Validation in a Managed Care Setting. *Journal of the National Cancer Institute.*, 265-274.
- 10.11** Felipe Herranz Amo, F. V. (2006). Cáncer de próstata y ecografía transrectal. . *Archivo español de urología* , 361-375.
- 10.12** Francisco Debesa García, G. J. (2003). Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2001. *Revista Cubana de Medicina General Integra* .
- 10.13** García, A. M. (08 de Agosto de 2017). *Gobierno de México* . Obtenido de <https://www.gob.mx/salud/prensa/318-cancer-tercera-causa-de-muerte-en-mexico>
- 10.14** Hospitalaria, F. d. (2002). *Farmacia hospitalaria* . España.
- 10.15** J. Sánchez de Toledo Codina, C. S. (2016). Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatría Integral* , 390-400.
- 10.16** Jaime G. de la Garza Salazar, P. J. (2014). *El Cáncer* . Monterrey, México.

- 10.17** Jane Robertson, D. N. (2013). Low awareness of adverse drug reaction. Newcastle, NSW.
- 10.18** Juana Benedi, M. A. (2006). Fármacos Antineoplásicos . *Farmacia Profesional* , 60-64.
- 10.19** K.C. Santosh, P. T. (2011). Pharmacovigilance: An overview. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science*, 1-7.
- 10.20** López, O. L. (Febrero de 2014). Obtenido de <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Tesis-Monse.pdf>
- 10.21** Lozano, J. A. (2002). Oncología. Leucemias agudas. *Elsevier* , 117-122.
- 10.22** Mas, J. A. (2006). Métodos diagnósticos de la diseminación prostática . *Archivo español de urología* , 1011-1020.
- 10.23** Méndez, J. R. (2011). Oncoguía: Linfoma. México, México. Recuperado el 14 de Enero de 2020
- 10.24** Miguel Angel Guardado Ruiz, I. B. (2017). Farmacovigilancia en México. *Revista Cubana de Farmacia* .
- 10.25** *Organización Mundial de la Salud*. (25 de Noviembre de 2018). Obtenido de <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- 10.26** Óscar Esteban Jiménez, C. N. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario . *Revista Española de Salud Pública*, 17.
- 10.27** Paz, J. F. (1998). *Farmacología Humana* . Barcelona (España): Masson, S.A.
- 10.28** Ramón García-Sanza, M. V. (2007). Mieloma múltiple. *Elsevier* , 104-115.
- 10.29** *Real Academia Nacional de Farmacia*. (25 de Noviembre de 2008). Obtenido de <https://www.ranf.com/publicaciones-sep.html>
- 10.30** Rubio, J. A. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente . *Elsevier*, 71-74.
- 10.31** Rubio, J. A. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente . *Gaceta Mexicana de Oncología*, 71-74.
- 10.32** sanitarios, A. e. (Diciembre de 2018). Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77352/FT_77352.pdf
- 10.33** Zarate, D. J. (2008). Importancia de la detección temprana de cáncer . *Revista Médica Herediana* .

Vo. Bo. de los asesores

Interno: M. en C. López Naranjo Francisco

Externo: Dra. López Gamboa Mireya



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Químico Farmacéutica Biológica

TÍTULO

Identificación y estudio de reacciones adversas de la Citarabina en
pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico

PROYECTO GENÉRICO

Aspectos Sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del
QFB

ETAPA

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de los medicamentos

Jiménez Reyes Karen, *matrícula:* 2153061068

Dirección: Plaza Mitla #11 unidad habitacional ctm culhuacán, sección V

Correo electrónico: karosmols@gmail.com

Teléfono celular: 5539969212 *Teléfono fijo:* 50374652

Lugar de realización: Instituto Nacional de Cancerología, Lab N-109 de la
UIDIS

ASESORES

Interno: M. en C. López Naranjo Francisco

Externo: Dra. López Gamboa Mireya

Fecha de inicio 5/Febrero/2019, fecha de término 5/Agosto/2019

Febrero 2020, CDMX

Índice

Contenido	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2 - 4
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. OBJETIVOS.....	6
5. METODOLÓGIA.....	7
6. CALENDARIO DE ACTIVIDADES.....	7
7. RESULTADOS.....	8 - 10
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	11 - 12
9. CONCLUSIONES.....	13
10. BIBLIOGRAFÍA.....	14

1. Introducción

Uno de los ejes de la calidad de la asistencia sanitaria debería ser asegurar que los diagnósticos, tratamientos prescritos y los cuidados recibidos por los pacientes no les supongan daños, lesiones o complicaciones adicionales a la enfermedad que padezcan, más allá de los necesarios y justificados para el adecuado manejo diagnóstico, terapéutico o paliativo del proceso de enfermedad (Óscar Esteban Jiménez, 2017). El uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo. De manera general, los medicamentos y vacunas son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017).

La Farmacovigilancia (FV) se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017), es un área dedicada a distintos sectores de salud y de la industria, dentro de los cuales se incluye el área médica, dedicada a la detección y tratamiento contra el cáncer (Salud, 2015). El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo (Salud, 2015). Generalmente los fármacos antineoplásicos son causantes de efectos adversos con resultados graves (23% de incapacidades permanentes), siendo la mitad de estos prevenibles (Christopher E. Desch, 2005).

El presente trabajo tuvo como objetivo la identificación y el estudio de posibles reacciones adversas, que se pueden presentar en pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico en tratamiento con Citarabina. La metodología se basó principalmente en la recolección de sospechas de reacciones adversas y su análisis de relación e identificación con el medicamento de interés. Los resultados se obtuvieron de 41 pacientes que presentaron distintas reacciones adversas, que fueron de interés y relevancia para este estudio. Las reacciones adversas más representativas y con una mayor incidencia fueron las náuseas, la fiebre, la cefalea y la neutropenia.

2. Antecedentes

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células, se produce por la transformación de células normales en células tumorales, es un proceso que consiste en varias etapas que suelen consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo a cualquier edad y en cualquier género. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo (Organización Mundial de la Salud, 2018). Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco, síndromes hereditarios, exposición a la luz solar, alcoholismo, radiaciones UV, microondas, etc., obesidad, etc. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana (Jaime G. de la Garza Salazar, 2014).

Dentro de los distintos tipos de cáncer que existen podemos encontrar las neoplasias hematológicas, las cuales son procesos malignos que forman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. Dentro de ellas, clásicamente, se han diferenciado de manera arbitraria las leucemias de los linfomas, señalando a las leucemias como aquellas neoplasias que afectan a la médula ósea con expresión periférica y a los linfomas como aquellas neoplasias que permanecen localizadas en los ganglios linfáticos u otros tejidos linfoides y que carecen, al menos de manera inicial, de comportamiento leucémico ((SEGG), 2006). Los distintos tipos de cáncer en sangre, como la leucemia, el linfoma, el mieloma y los síndromes mielodisplásicos, pueden afectar a las células sanguíneas, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y otras partes del sistema linfático. (Eric J. Feuer, 2014).

El diagnóstico temprano del cáncer salva vidas y reduce los costos de tratamiento (María Del Carmen Lara Tamburrinoa, 2011), en la actualidad, para efectuar el diagnóstico se requiere conocer la histología, el grado tumoral, la inmunohistoquímica y el estadio, esto ha permitido el desarrollo de planes de tratamiento que han mejorado las tasas de supervivencia y en algunos casos la curación (Alemán, 2011). El proceso diagnóstico se inicia con la determinación de la causa de los síntomas. Para esto se pueden utilizar múltiples procedimientos, adecuados a cada caso en particular; inicialmente se emplean los procedimientos menos invasivos, progresando en la complejidad de estos. Después de establecer la presencia de un tumor, pueden realizarse más estudios para determinar el estadio (Zarate, 2008). Dentro de los procedimientos que se pueden realizar para llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad podemos encontrar entre otros los estudios radiológicos, la resonancia magnética nuclear (RMN), la ecografía, el centellograma, la tomografía de emisión de positrones (PET), endoscopía, estudios de laboratorio, marcadores tumorales, etc.

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de cáncer, sigue la etapa de estadificación. Éste es un sistema de clasificación basado en la extensión anatómica aparente del carcinoma; un sistema universal de estadificación permite comparar los tipos de cáncer de origen celular similar. Esta clasificación ayuda a determinar el plan de tratamiento y el pronóstico para cada paciente., evaluar y comparar resultados de los tratamientos en forma multicéntrica (Cáncer, 2005). La UICC desarrolló un sistema de clasificación de los tumores adoptado posteriormente por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema es el TNM y está basado en la valoración de 3 componentes básicos: el TAMAÑO del tumor primario (T), la ausencia o presencia de GANGLIOS o NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) y la ausencia o presencia de METÁSTASIS A DISTANCIA (M) (Cáncer, 2005).

Después de la finalización del diagnóstico y la estadificación se debe determinar el tipo de terapia más apropiada en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante. Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia (incluyendo la hormonoterapia) y la terapia inmunológica (o modificadora de la respuesta biológica). La cirugía y la radioterapia constituyen generalmente estrategias mucho más efectivas que la terapia farmacológica en el tratamiento de tumores localizados, y en cambio presentan escaso valor en el tratamiento de la enfermedad diseminada (Hospitalaria, 2002). La quimioterapia consiste en la administración de fármacos antineoplásicos que provocan la destrucción de las células tumorales, al obstaculizar sus funciones, incluida la división celular, tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor (Mariana Díaz-Amaya, 2013). Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas alteraciones genéticas que provocan una heterogeneidad celular y, por tanto, unas propiedades bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias (Juana Benedi M. Á., 2006).

Los fármacos antineoplásicos pueden tener más de un modo de acción sobre la célula tumoral, aunque habitualmente predomina uno de ellos. La clasificación que se utiliza actualmente se basa en la diana o punto de acción del antineoplásico. Dentro de las estas clasificaciones podemos encontrar a los antimetabolitos, estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento. La citarabina (1-β - D-arabinofuranosilcitosina; Ara-C) es el antimetabolito más importante utilizado

en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda (AML). Es el fármaco aislado más eficaz para inducir la remisión de esta enfermedad (Paz, 1998).

El uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo. De manera general, los medicamentos y vacunas son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. La FV se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Las reacciones adversas se definen como la espuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017)

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer. Normalmente, esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes (Rubio, Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente , 2015).

Así, la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento y se rige por la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF. Miércoles 19 de julio, 2017, la cual establece que es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, etc., deben de contribuir de forma activa en las tareas de FV en México en beneficio de toda la población, sancionando a los individuos o entidades responsables que no cumplan reportando las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) en tiempo y forma. Además, comenta que para contribuir óptimamente al cumplimiento de las actividades de FV, hay que considerar como un factor clave la difusión y fomento de esta, así como el entrenamiento y capacitación de todo el personal que sea necesario (López, 2014).

3. Justificación

Durante un tratamiento a base de medicamentos, este lleva consigo el riesgo de la aparición de reacciones adversas, aunque estos sean utilizados de la manera adecuada y a las dosis prescritas por el médico, pueden llegar a causar efectos nocivos sobre la salud del paciente. Toda reacción que sea considerada no deseada pone en riesgo la salud de los pacientes, y causa la duda en el paciente de si el medicamento, está haciendo el efecto deseado o si por el contrario puede llegar a causar un problema grave sobre su salud, lo que puede generar la necesidad de recurrir a una segunda opinión o que el paciente proceda a reducir la dosis y/o la administración del medicamento o bien a suspender el tratamiento, provocando así el desapego y la falta de eficacia de este. En el caso específico del tratamiento contra el cáncer, aumenta considerablemente la posibilidad de que el paciente abandone dicho tratamiento, esto se debe a los efectos adversos provocados por este grupo de medicamentos, que generalmente como es descrito por los pacientes a veces son más los daños que estos provocan que los beneficios que de ellos se pueden obtener. La FV es un programa creado para prevenir los riesgos de los medicamentos en los pacientes; dicho programa está diseñado como medio de ayuda exclusivamente para el paciente, explicando sobre las reacciones adversas que un tratamiento con citostáticos pueda tener. Asimismo, los medicamentos citostáticos constituyen un grupo particular de sustancias debido a su estrecho margen terapéutico, y las consecuencias de la evolución del cáncer conducen a una aceptación importante del riesgo, aunque el beneficio sea modesto. En oncología, la toxicidad de los medicamentos es una noción bien conocida por los oncólogos. Es de suma importancia que exista una relación directa entre paciente y el profesional Químico Farmacéutico, para que el paciente tenga adherencia al tratamiento con agentes quimioterápicos y que la eficacia del tratamiento con este tipo de medicamentos sean los deseados. Es por ello que es importante contribuir a la implementación de un programa de FV, que brinde al paciente seguridad, calidad e información correcta sobre aquellas reacciones que se pueden presentar sobre sus tratamientos y como poder sobrellevarlas, para que dichos pacientes no deserten o no administren de una manera inadecuada sus medicamentos.

4. Objetivos

4.1 General

Identificar y estudiar las posibles reacciones adversas, que se puedan presentar en pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico en tratamiento con Citarabina.

4.2 Específicos

- Identificar las principales reacciones adversas que presentan los pacientes diagnosticados con cáncer en el INCAN.
- Recolectar información que sirva de insumo para el estudio e identificación de las reacciones adversas con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas con cáncer.
- Determinar si existe algún factor que desencadene las reacciones adversas encontradas.

5. Metodología

- Obtención de sospechas de reacciones adversas.
- Análisis de expediente clínico.
- Análisis de relación e identificación con el medicamento de interés.
- Procesamiento de la SRAM.
- Notificación al CNFV.

6. Calendario de actividades a 6 meses

	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Búsqueda de información bibliográfica	•						
Recolección de información	•	•	•	•	•	•	•
Identificación de reacciones adversas						•	•
Desarrollo de protocolo de investigación	•	•	•	•	•	•	•
Identificación de factores de riesgo						•	•

7. Resultados

Luego de haber realizado la recolección y obtención de sospechas de reacciones adversas, en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, en el área de hospitalización, pisos 6 y 7, que era el servicio en donde se encontraban los pacientes diagnosticados con cáncer hematológico; se obtuvieron los siguientes resultados, los cuales engloban a 41 pacientes (que representan el 100% de la muestra), de los cuales se obtuvieron distintas reacciones adversas:

Reacción Adversa	Frecuencia	Porcentaje
Neutropenia febril	1	2%
Neutropenia	9	21%
Trombocitopenia	3	7%
Anemia	1	2%
Falta de apetito	1	2%
Anorexia	1	2%
Cefalea	11	26%
Mareos	2	5%
Somnolencia	2	5%
Disnea	2	5%
Diarrea	6	14%
Vómito	8	19%
Náuseas	22	52%
Dolor abdominal	3	7%
Inflamación anal	2	5%
Rash	3	7%
Erupción	2	5%
Alopecia	1	2%
Fiebre	13	31%
Dolor de huesos	1	2%

Tabla 1: Muestra las distintas reacciones adversas que se identificaron en los pacientes con cáncer hematológico.

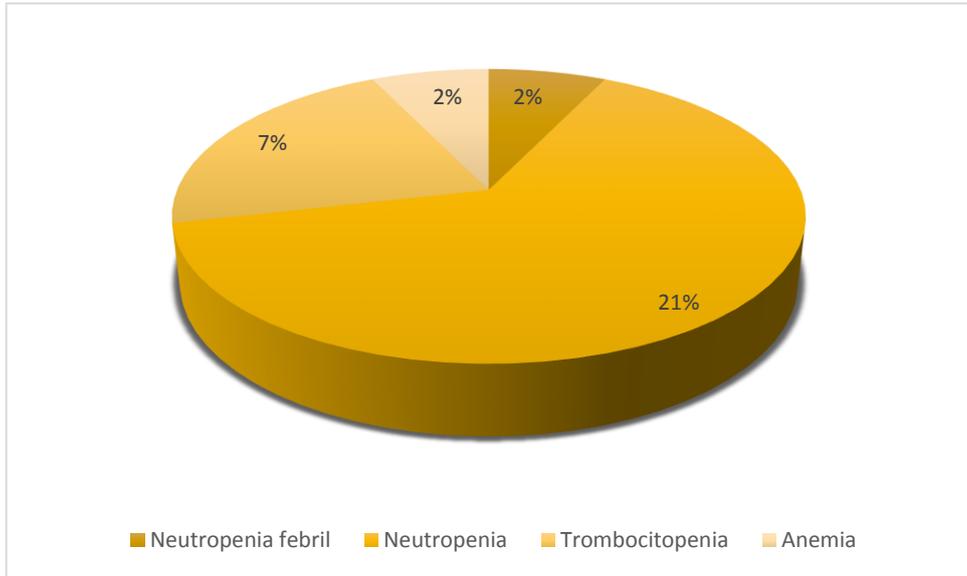


Figura 1: Reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático.

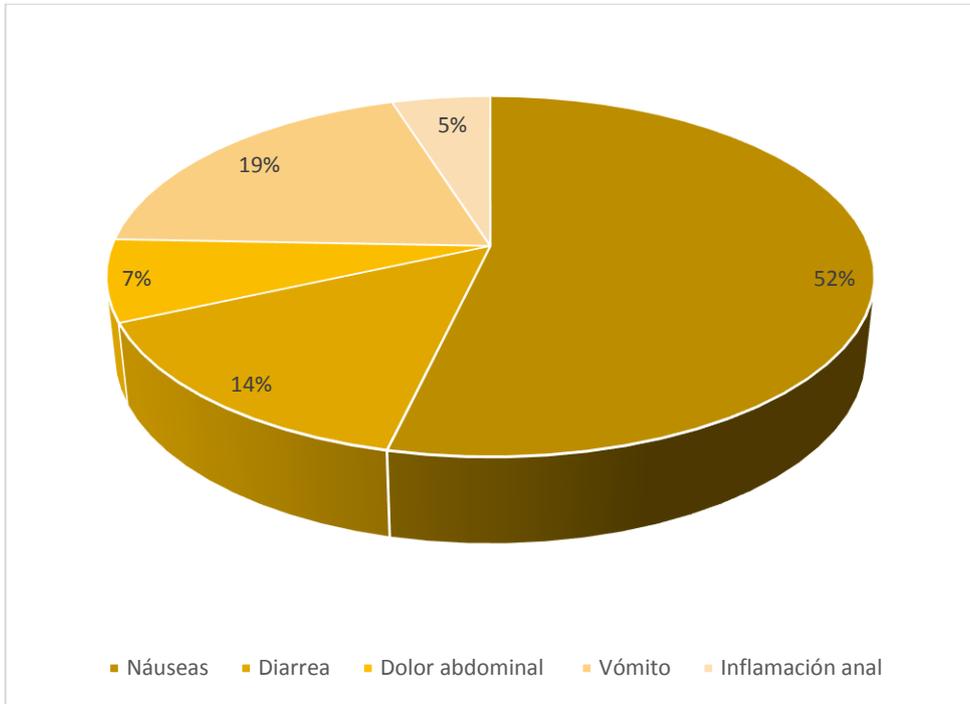


Figura 2: Reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales

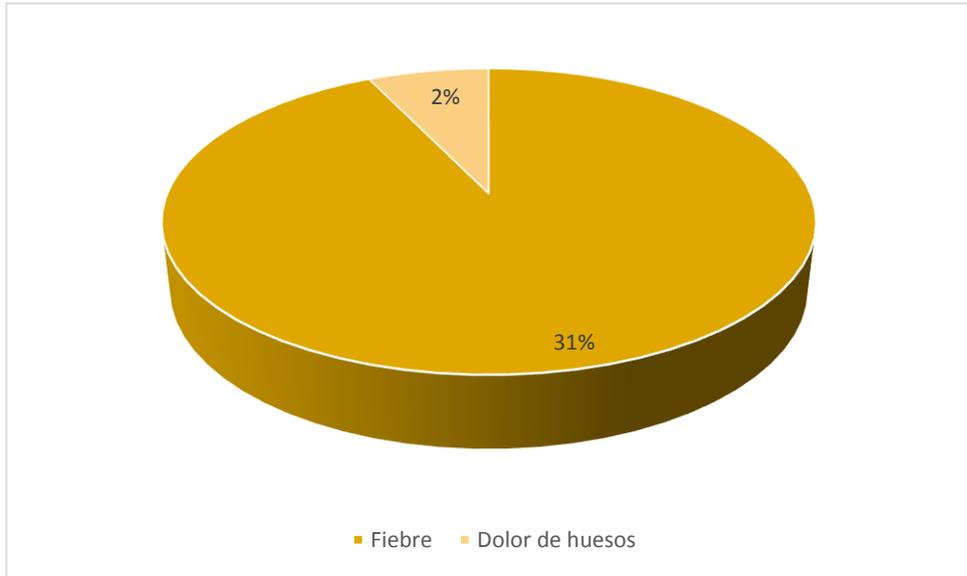


Figura 3: Reacciones adversas relacionadas con trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

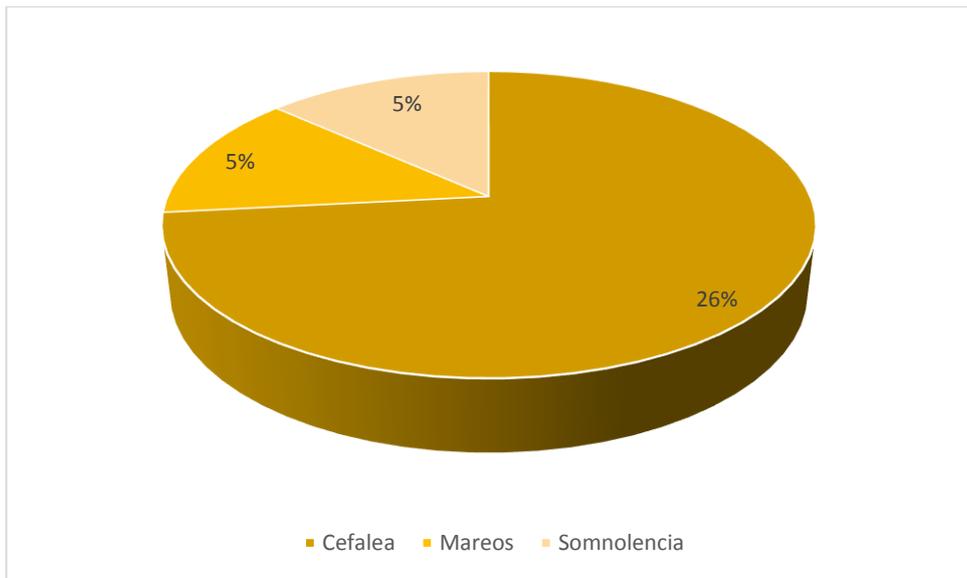


Figura 4: Reacciones adversas relacionadas con trastornos del sistema nervioso.

8. Análisis de resultados

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron recolectados en un periodo de 6 meses a partir del mes de febrero al mes de agosto del año 2019. Los datos obtenidos se tomaron de 41 pacientes diagnosticados con cáncer hematológico, los cuales fueron tratados con diferentes citostáticos, dentro de los cuales se incluía al medicamento de interés de este estudio (Citarabina). Para poder realizar la obtención y recolección de sospechas de reacciones adversas se utilizó una hoja de recolección de datos proporcionada por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, la cual sirvió, tanto para toma de datos generales del paciente como para toma de datos específicos, tales como: reacción adversa, fecha de inicio y termino de la misma, diagnóstico, ciclo y dosis, medicamentos concomitantes, etc.

Como se mostró en las figuras, presentadas en los resultados, las distintas reacciones adversas que se identificaron se graficaron y clasificaron de acuerdo con la clasificación establecida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual clasifica los efectos adversos dentro de los diferentes sistemas (efectos sobre el sistema nervioso, efectos sobre el sistema gastrointestinal, efectos sobre el sistema inmune, efectos sobre el sistema cardiovascular, entre otros). Con base a este sistema los resultados presentados mostraron las siguientes características.

La figura 1 nos muestra las reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, como se puede observar la reacción que más se presentó en los pacientes fue la neutropenia con un porcentaje del 21%, seguido de la trombocitopenia con un 7%, anemia con un 2% y por último neutropenia febril con 2%, las reacciones presentadas son debido a la mielo supresión que los medicamentos citostáticos ejercen. Este efecto se conoce por ser uno de los efectos secundarios más graves de la quimioterapia ya que causa recuentos bajos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, debido a que estos medicamentos no solo afectan a las células malignas sino también a las células normales.

En la figura 2 se muestran las reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales se puede observar que estas fueron las reacciones que más se presentaron en los pacientes, las cuales incluyeron náuseas con un porcentaje del 52%, diarrea con un 14%, dolor abdominal con 7%, vómito con 19% y inflamación anal con un 5%. Esto se debe a que la mayoría de citostáticos son sumamente invasivos a nivel del Tracto Gastrointestinal.

La figura 3 muestra las reacciones relacionadas con trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, para este caso, como reacciones adversas solo se presentaron fiebre con un 31% y dolor de hueso con un 2%. Estas reacciones posiblemente podrían estar relacionadas con el síndrome de la Citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor de huesos, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar, como ha sido descrito.

Por último, la figura 3 nos habla de las reacciones adversas relacionadas con trastornos del sistema nervioso, las reacciones que se presentaron fueron somnolencia, mareos y cefalea con un porcentaje de 26%, 5% y 5% respectivamente. La somnolencia es una reacción adversa que ha sido ampliamente descrita ya que se sabe que los fármacos pueden causar este efecto de dos maneras: a) a través de un mecanismo indirecto (compuestos que alteran la cantidad y la calidad del sueño y condicionan su fragmentación o privación) o b) por un efecto directo que propicia de forma mediada un aumento de la somnolencia diurna. Los mareos son efectos secundarios de muchos medicamentos y son comunes en los pacientes. Por último, algunas quimioterapias o tratamientos biológicos también pueden provocar cefaleas. Por ejemplo: la cefalea puede ser parte del síndrome pseudogripal asociado a diversos tratamientos biológicos. También puede ocurrir debido a una irritación del tejido que recubre el cerebro y la médula espinal cuando la quimioterapia se administra en forma intratecal (directamente en el líquido cefalorraquídeo).

9. Conclusiones

- Las reacciones adversas reportadas más frecuentes en pacientes diagnosticados con cáncer hematológico fueron: Neutropenia (21%), cefalea (26%), náuseas (52%) y fiebre (31%).
- Gracias a la ayuda de la hoja de recolección de datos proporcionada por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, se pudo obtener la información necesaria para el estudio e identificación de las reacciones adversas, debido a que esta contenía las preguntas adecuadas y necesarias para dicho objetivo.
- Debido a que no se evaluaron los suficientes parámetros para detectar si existe algún factor que desencadenara las reacciones adversas encontradas, este objetivo previamente planteado no se pudo cumplir.

10. Bibliografía

- 10.1 (SEGG), S. E. (2006). *Tratado de geriatría para residentes* . Madrid: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C).
- 10.2 Alemán, F. H. (2011). Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Revista Médica de Honduras* .
- 10.3 Cáncer, I. N. (2005). Obtenido de http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf
- 10.4 *Diario Oficial de la Federación*. (19 de Julio de 2017). Obtenido de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- 10.5 Eric J. Feuer, B. A. (2014). The Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Survival Calculator SEER*CSC: Validation in a Managed Care Setting. *Journal of the National Cancer Institute.*, 265-274.
- 10.6 Hospitalaria, F. d. (2002). *Farmacia hospitalaria* . España.
- 10.7 Jaime G. de la Garza Salazar, P. J. (2014). *El Cáncer* . Monterrey, México.
- 10.8 Juana Benedi, M. A. (2006). Fármacos Antineoplásicos . *Farmacia Profesional* , 60-64.
- 10.9 López, O. L. (Febrero de 2014). Obtenido de <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Tesis-Monse.pdf>
- 10.10 María Del Carmen Lara Tamburrino, Á. O. (2011). Detección temprana y diagnóstico del cáncer de mama . *Revista de la Facultad de Medicina (México)*.
- 10.11 Mariana Díaz-Amaya, M. R.-R.-O.-E. (2013). Cumplimiento con la quimioterapia intravenosa y algunos factores asociados a éste en pacientes oncológicos adultos. . *Avances en Psicología Latinoamericana/Bogotá (Colombia)*, 467-482.
- 10.12 *Organización Mundial de la Salud*. (25 de Noviembre de 2018). Obtenido de <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- 10.13 Paz, J. F. (1998). *Farmacología Humana* . Barcelona (España): Masson, S.A.
- 10.14 Rubio, J. A. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente . *Gaceta Mexicana de Oncología*, 71-74.
- 10.15 Salud, O. M. (2015). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf
- 10.16 Zarate, D. J. (2008). Importancia de la detección temprana del cáncer . *Revista Médica Herediana* .

Vo. Bo. de los asesores

Interno: M. en C. López Naranjo Francisco

Externo: Dra. López Gamboa Mireya